

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-076249

(43)Date of publication of application : 23.03.1999

(51)Int.Cl.

A61B 17/12

A61L 31/00

(21)Application number : 09-235733

(71)Applicant : KANEKA MEDICS:KK

(22)Date of filing : 01.09.1997

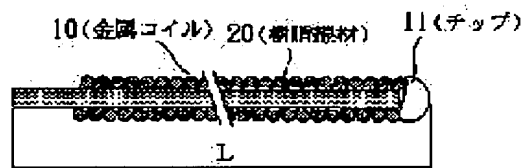
(72)Inventor : TERADA TOMOAKI
TSUURA MITSU HARU
KAWASHIMA HIROYUKI
OGAWA ATSUSHI

(54) BLOOD EMBOLUS DEVICE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To apply a function of dosing a biochemical active substance and a medicine by inserting a resin wire containing the biochemically active substance into a metal coil.

SOLUTION: A resin wire 20 is inserted into a metal coil 10 and a tip 11 is securely fixed at the tip of the metal coil 10 to form a blood vessel embolus device. The tip 11 is formed smoothly spherical to prevent damage to an applying part. The metal coil 10 is made of a metal material impervious to X rays such as gold. The resin wire 20 is formed by incorporating at least one biochemical substance as selected from a biochemically active substance and a medicine into a resin. The resin herein used is so soft to be easily deformed by a shape holding force of the metal coil 10 while being so arranged as not to adversely effect a living being and, for example, polyvinyl alcohol. For example, when the blood vessel embolus device is guided into a cerebral aneurysm, thrombus is formed entirely in the cerebral aneurysm.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

13.07.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-76249

(43)公開日 平成11年(1999) 3月23日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 B 17/12

A 6 1 B 17/12

A 6 1 L 31/00

A 6 1 L 31/00

B

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平9-235733

(22)出願日 平成9年(1997) 9月1日

(71)出願人 394003265

株式会社カネカメディックス

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72)発明者 寺田 友昭

和歌山県和歌山市西浜2-8-10

(72)発明者 津浦 光晴

和歌山県和歌山市中之島289-1朝日プラ
ザ中之島502号

(72)発明者 川島 裕幸

神奈川県綾瀬市寺尾北3-10-1

(72)発明者 小川 篤志

神奈川県小田原市中曽根330-1小野間 I
-103

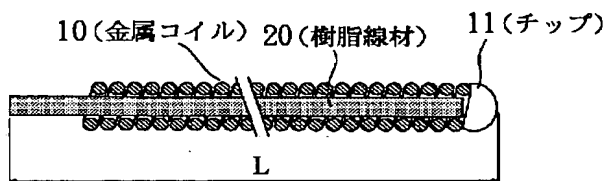
(74)代理人 弁理士 大井 正彦

(54)【発明の名称】 血管塞栓用具

(57)【要約】

【課題】 生化学的活性物質や薬剤などを投与する機能を有する血管塞栓用具を提供することにある。

【解決手段】 生化学的活性物質および／または薬剤を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする。



1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生化学的活性物質を含有する樹脂線材が、金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする血管塞栓用具。

【請求項 2】 薬剤を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする血管塞栓用具。

【請求項 3】 樹脂線材が親水性樹脂から構成されていることを特徴とする請求項 1 または請求項 2 に記載の血管塞栓用具。

【請求項 4】 親水性樹脂がポリビニルアルコール系の重合体であることを特徴とする請求項 3 に記載の血管塞栓用具。

【請求項 5】 樹脂線材がシリコン系樹脂から構成されていることを特徴とする請求項 1 または請求項 2 に記載の血管塞栓用具。

【請求項 6】 金属コイルが更に巻回されて 2 次コイルが形成されてなることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 5 の何れかに記載の血管塞栓用具。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、血管内の所定部位に留置されて当該血管を塞栓する血管塞栓用具に関する。

【0002】

【従来の技術】 最近において、動脈瘤などに対する侵襲性の少ない治療法として、塞栓用具を瘤内に留置する血管塞栓術が注目されている（例えば米国特許第 4, 884, 579 号、同 4, 739, 768 号参照）。この血管塞栓術において、動脈瘤内に留置された塞栓用具は、血液流に対する物理的な障害となるとともに、当該塞栓用具のまわりに血栓が形成されることによって、動脈瘤破裂の危険性を減少させることができる。ここで、動脈瘤などの血管中の所定部位に留置される塞栓用具として、金属コイルからなる塞栓用具（以下、「塞栓コイル」ともいう。）が知られている。かかる塞栓コイルは、その端部に離脱可能に接続されている押出手段（誘導子）により、適宜のカテーテルを介して動脈瘤内に導入される（例えば特表平 5-500322 号公報、特表平 8-501015 号公報、特表平 7-502674 号公報参照）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、塞栓コイルが留置される適用部位（症例）によっては、当該適用部位に対して生化学的活性物質や薬剤などを投与することが必要となる場合があり、例えば、動脈瘤内に留置された塞栓コイルのまわりの血栓の形成を促進するために、当該動脈瘤内に血液凝固促進物質を投与することが望ましい。しかしながら、塞栓コイルが既に留置されている動脈瘤の管壁などに対して、生化学的活性物質や薬剤を投与することは困難である。本発明は以上のような事情

2

に基いてなされたものであって、本発明の目的は、生化学的活性物質や薬剤などを投与する機能を有する血管塞栓用具を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の血管塞栓用具は、生化学的活性物質を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする。また、本発明の血管塞栓用具は、薬剤を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする。

【0005】 本発明の血管塞栓用具においては、下記の態様が好ましい。

(1) 前記樹脂線材中に含有される生化学的活性物質が内皮細胞増殖因子または線維芽細胞増殖因子であること。

(2) 前記樹脂線材中に含有される薬剤が血液凝固促進物質であること。

(3) 前記樹脂線材が親水性樹脂から構成されていること。

(4) 前記樹脂線材がポリビニルアルコール系の重合体から構成されていること。

(5) 前記樹脂線材がシリコン系樹脂から構成されていること。

(6) 金属コイルが更に巻回されて 2 次コイルが形成されていること。

【0006】

【作用】

(1) 適用部位に留置された血管塞栓用具が血流に対する物理的な障害となって良好な塞栓効果が発揮されるとともに、樹脂線材に含有されている生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）が金属コイルを通過して血管塞栓用具の外部に移行することにより前記適用部位に投与される。

(2) そして、例えば、動脈瘤内に留置された血管塞栓用具によって血液凝固促進物質を投与することにより、当該血管塞栓用具のまわりにおける血栓の形成を促進させることができる。

【0007】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の血管塞栓用具について詳細に説明する。図 1 は、本発明の血管塞栓用具の具体的構成の一例を示す断面図である。この血管塞栓用具は、金属コイル 10 と、金属コイル 10 の内部に挿入された樹脂線材 20 と、金属コイル 10 の先端に接続固定されたチップ 11 とを備えてなる。ここに、チップ 11 は、適用部位の損傷を防止する観点から滑らかな球状に形成されている。

【0008】 血管塞栓用具を構成する金属コイル 10 は、プラチナ、金、タングステン、ステンレスおよびこれらの合金など、X 線を透過させない金属線材から形成されることが好ましい。ここに、金属コイル 10 を形成する金属線材の直径（素線径）は 0.02 ~ 0.12 mm

3

m程度とされる。また、金属コイル10のコイル径としては、通常0.1~1.0mm、好ましくは0.2~0.5mmとされる。

【0009】血管塞栓用具を構成する樹脂線材20は、生化学的活性物質および薬剤から選ばれる少なくとも1種の生化学的物質が樹脂中に含有されて構成されている。ここに、樹脂線材20を構成する樹脂としては、良好な柔軟性（金属コイル10が有する形状保持力によって容易に変形する程度の柔軟性）を有し、生体に悪影響を与えないものの中から選択することができる。

【0010】樹脂線材20を構成する樹脂の具体例としては、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA架橋重合体、PVA吸水ゲル凍結解凍エラストマー、エチレンビニルアルコール共重合体などのポリビニルアルコール系の重合体、ポリ乳酸、ポリメタクリル酸ヒドロキシエチル、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリルアミド、ポリ-N-ビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリグリコール酸、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、ポリヒドロキシエチルフタル酸エステル、ポリジメチロールプロピオン酸エステル、メチルイソプロピルケトンホルムアルデヒド、ポリエチレンイミン、ポリスチレンスルホネート、水溶性ナイロンなどの合成高分子物質；カルボキシメチルデンプン、ジアルデヒドデンプン、セルロース類（CMC、MC、HEC、HPC）、タンニン、リグニン、アルギン酸、アラビアゴム、グアーガム、トラガントガム、ゼラチン、カゼイン、にかわ、コラーゲン等の天然高分子物質などの親水性樹脂；ケイ素樹脂およびその誘導体などのシリコン系樹脂を例示することができる。これらのうち、必要十分な量の生化学的物質を確実に保持し、水と接触させることによって当該生化学的物質を容易に放出することができる観点から、ポリビニルアルコール系の重合体が好ましい。

【0011】上記の親水性樹脂に保持されて樹脂線材20を構成する生化学的物質としては、内皮細胞増殖因子〔Vascular Endothelial Growth Factor（VEGF）〕、線維芽細胞増殖因子〔Fibroblast Growth Factor-Basic（b-FGF）〕、へパトサイト増殖因子（HGF）などの生化学的活性物質；血液凝固促進物質、プラスミノゲン（t-PA）、ウロキナーゼ等の血液溶解物質、抗ガン剤、ホルモン抗圧剤などの薬剤を挙げることができる。ここに、血液凝固促進物質を親水性樹脂に含有させて樹脂線材20を構成することにより、得られる血管塞栓用具によって塞栓される動脈瘤内において血栓の形成を促進させることができる。かかる血液凝固促進物質としては、トロンビン、フィブリンゲン、フィブロンectin、プロテアーゼなどを例示することができる。

4

【0012】樹脂線材20における生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）の含有量としては、親水性樹脂100重量部あたり 10^{-5} ~10重量部とされる。ここに、本発明において、「生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）を含有する樹脂線材」には、①樹脂（親水性樹脂および／またはシリコン系樹脂）中に生化学的物質が均一に溶解・分散されるもの、②線状の樹脂の表面近傍に生化学的物質が偏在するもの（例えば、樹脂の表面に生化学的物質が塗布されるもの）、③線状の樹脂の中心部に生化学的物質が偏在するもの（例えば、生化学的物質（内部）が樹脂被膜（外部）によって包含されるもの）などが包含されるものとする。樹脂線材20の外径としては、金属コイル10の内部に挿入できる大きさであり、具体的には0.05~0.4mmとされる。

【0013】なお、生化学的物質を含有する樹脂線材は、金属コイルの内部の全域に挿入されていなくてもよく、図2（イ）に示すように、複数の樹脂線材21が断続的に金属コイル10の内部に挿入されていてもよい。また、図2（ロ）に示すように、樹脂線材22の先端22Aが、金属コイル10の先端10Aから突出していてもよい。さらに、図2（ハ）に示すように、金属コイル10の両端にチップ11が接続固定されていてもよい。

【0014】血管塞栓用具の長さ（L）は、通常1~1000mmとされ、好ましくは1~500mm、更に好ましくは30~300mmとされる。なお、図1には、直線状に伸びた形態の血管塞栓用具が示されているが、この形態は、例えばカテーテル内を移動しているときの形態であり、カテーテルの管壁などによって拘束されていないときには、図3に示すように、金属コイル10が更に巻回された2次コイル状を呈している。ここに、2次コイル径としては、適用部位（例えば動脈瘤）の内径に応じて適宜選択されるが、通常2~40mm、好ましくは2~20mmとされる。そして、適用部位における血管塞栓用具は、金属コイル10がランダムに絡まった状態で留置される。

【0015】図4は、本発明の血管塞栓用具（図1に示したような構成の血管塞栓用具）に誘導子である押出手段が接続されている状態を示している。図4に示す押出手段30は、コアワイヤーの外周面上に樹脂被覆層が形成されたワイヤー部分31と、これに続く先端造影部分32とを有してなり、この先端造影部分32が、樹脂線材20の後端部20Bに接続固定されることにより、当該押出手段30が血管塞栓用具に接続される。ここで、押出手段30の先端造影部分32と、樹脂線材20の後端部20Bとの固定手段は特に限定されるものではなく、例えば接着剤による固着、溶接、物理的力による連結、その他の手段を利用することができる。押出手段30の外径は、例えば0.1~2.0mmとされ、押出手

5

段 30 の長さは、例えば 0.1 ~ 2.0 m とされる。押出手段 30 を構成するコアワイヤーとしては、ステンレス鋼などの導電性材料よりなるものを用いることができる。

【0016】押出手段 30 のワイヤー部分 31 における樹脂被覆層は、例えばフッ素樹脂、親水性樹脂などをコアワイヤーの外周面上にコートすることにより形成することができる。この樹脂被覆層がフッ素樹脂または親水性樹脂よりなる場合には、表面の摩擦係数を小さくすることができる点で好ましい。ワイヤー部分 31 の外端部には、コアワイヤーが露出された端子部分 33 が形成されてお

り、この端子部分 33 を介して、電気コネクタ、プラグ、クリップなどの適宜の導電部材を介して電力を供給することができる。この端子部分 33 の長さは 1 ~ 3 cm 程度であれば十分である。

【0017】押出手段 30 の先端造影部分 32 は、コアワイヤーの外周面上に、更に巻回ワイヤーをコイル状に密に巻回した構成とされている。先端造影部分 32 を構成する巻回ワイヤーとしては、プラチナ、銀、タングステンなどの金属よりなる線材を用いることができる。

【0018】押出手段 30 が接続された本発明の血管塞栓用具は、適宜のカテーテルを介して生体内の適用部位に導入される。具体的には、図 5 に示すように、生体 41 の適用部位 P に先端開口が位置するように先行して挿入されたカテーテル 42 内に、血管塞栓用具を先頭として、手元操作部 43 から挿入される。これにより、血管塞栓用具は、押出手段に押圧されながら直線状に伸びた状態でカテーテル 42 内を移動し、カテーテル 42 の先端開口から適用部位 P 内に押し出される。そして、カテーテル 42 の先端開口に接続部材が到達した時点で、生体 41 の適宜の皮膚面にアース電極 44 を装着した上、押出手段の端子部分に高周波電源装置 45 を接続し、例えばモノポーラ高周波電流を押出手段に供給する。

【0019】この結果、血管塞栓用具と押出手段 30 との接続部分である樹脂線材 20 の後端部 20B が、高周波電流によって発熱して熔融・切断されて、血管塞栓用具と押出手段 30 とが分離され、血管塞栓用具の留置が達成される。このように、金属コイル 10 の内部に挿入される樹脂線材 20 を構成する樹脂として、融点が 100℃以下であるものを選定することにより、当該樹脂線材 20 の後端部 20B を、高周波電流の供給によって短時間の内に加熱して切断することが可能となる。具体的には、樹脂線材 20 を構成する親水性樹脂がポリビニルアルコール系の重合体よりなるものである場合には、3 秒間以内という極めて短時間の高周波電流の供給により、樹脂線材 20 の後端部 20B を熔融切断させることができる。従って、術者のみでなく施術される生体に対する負担が非常に軽くなり、留置操作において生体に不測の事態が生ずる可能性を大幅に減少させることができる。

6

【0020】なお、本発明の血管塞栓用具を血管の所定部位に留置する方法としては、押出手段を用いて導入し、適用部位に到達した当該血管塞栓用具から押出手段を分離する上記のような方法に限定されるものではなく、例えば、所定部位に先端開口が位置するよう挿入されたカテーテル内に、図 2 (ハ) に示したような構成の血管塞栓用具を挿入し、当該血管塞栓用具を、ガイドワイヤーによって移動させ、カテーテルの先端開口から所定部位に押し出すことによっても留置させることができる。以上のような構成を有する血管塞栓用具は、良好な塞栓機能と、ドラッグデリバリー機能とにより、優れた治療効果を奏することができる。

【0021】

【実施例】以下、本発明の実施例について説明するが、本発明がこれらに限定されるものではない。

<実施例 1>

(1) 親水性樹脂の樹脂線材の調製：ポリビニルアルコール（重合度 1500 ~ 2000）の水溶液（30 重量 %）2 g に、線維芽細胞増殖因子（b-FGF）25 μg を添加して、b-FGF を含有する PVA の水溶液を調製し、この水溶液を、内径 0.5 mm のチューブ内に封入した後、凍結処理（-5℃×180 分間）と解凍処理（7℃×420 分間）を 9 サイクル繰り返すことにより、ゲル状の線状物質を得、これを延伸処理することにより、直径 0.2 mm、長さ約 1000 mm の樹脂線材を得た。

【0022】(2) 血管塞栓用具の製造：素線径 0.07 mm の金属線材よりヘリカル状に形成された金属コイル（コイル径：0.36 mm）の内部に、上記 (1) で得られた樹脂線材を挿入し、当該金属コイルの端部において、樹脂線材の外表面と金属コイルの内表面とを接着剤で固定することにより、図 1 で示したような構成の血管塞栓用具を製造した。

【0023】(3) 押出手段の接続：外径 0.35 mm、長さ 1.8 m（先端造影部分の長さ 30 mm）のステンレス製のガイドワイヤーの先端部に、上記 (2) で得られた血管塞栓用具の後端部（樹脂線材 20 の後端部 20B）を接着剤により接着することにより、図 4 に示したような構成の塞栓ワイヤー装置を製造した。

【0024】(4) 血管塞栓用具（塞栓ワイヤー装置）の適用：人体の脳動脈瘤（内径が約 20 mm のほぼ球形状）に先端開口が位置するように先行して挿入されたマイクロカテーテル内に、上記のようにして製造した塞栓ワイヤー装置を、血管塞栓用具を先頭として挿入した。血管塞栓用具の全長（樹脂線材 20 の後端部 20B）がマイクロカテーテルから押し出された時点で、人体の皮膚面にアース電極を装着した上、押出手段の端子部分に高周波電源装置を接続し、周波数 300 kHz、電力 5 ~ 6 W 程度の高周波電流を押出手段に供給したところ、接続部材は一瞬の内に溶解し、血管塞栓用具から押出手

段が離脱され、本発明の血管塞栓用具の導入を完了した。術後 7 日間経過後、血管塞栓用具が導入された脳動脈瘤内を観察したところ、当該脳動脈瘤内全域にわたって血栓が形成されていることが確認された。

【0025】＜実施例 2＞ポリビニルアルコール（重合度 1500～2000）の水溶液（30 重量%）2 g に、内皮細胞増殖因子（VEGF）5 μ g を添加して、b-FGF を含有する PVA の水溶液を調製し、この水溶液を、内径 0.5 mm のチューブ内に封入した後、凍結処理（ $-5^{\circ}\text{C} \times 180$ 分間）と解凍処理（ $7^{\circ}\text{C} \times 420$ 分間）を 9 サイクル繰り返すことにより、ゲル状の線状物質を得、これを延伸処理することにより、直径 0.2 mm、長さ約 500 mm の樹脂線材を得た。このようにして得られた樹脂線材を用い、実施例 1（2）と同様にして本発明の血管塞栓用具を製造した。

【0026】＜比較例 1＞ポリビニルアルコール（重合度 1500～2000）の水溶液（30 重量%）を、内径 0.5 mm のチューブ内に封入した後、凍結処理（ $-5^{\circ}\text{C} \times 180$ 分間）と解凍処理（ $7^{\circ}\text{C} \times 420$ 分間）を 9 サイクル繰り返すことにより、ゲル状の線状物質を得、これを延伸処理することにより、直径 0.2 mm、長さ約 1000 mm の樹脂線材を得た。このようにして得られた樹脂線材を用い、実施例 1（2）と同様にして比較用の血管塞栓用具を製造した。

【0027】＜実験例＞実施例 2 および比較例 1 で得られた血管塞栓用具を 10 mm の長さに切断して試験片（金属コイルの内部に樹脂線材が挿入された試験片）を作製した。これらの試験片の各々をヒト大動脈内皮細胞と接触させて培養した。実施例 2 に係る試験片においては、培養を開始してから 4 日間経過後に、金属コイルの表面の一部が大動脈内皮細胞によって被覆され、培養を開始してから 7 日間経過後には、金属コイルの全表面が大動脈内皮細胞によって被覆された。これに対して、比較例 1 に係る試験片においては、培養を開始してから 5 日間経過後に、金属コイルの表面の一部が大動脈内皮細胞

胞によって被覆され、金属コイルの全表面が大動脈内皮細胞によって被覆されるまで 12 日～14 日間を要した。

【0028】

【発明の効果】本発明によれば、良好な塞栓効果を発揮することができるとともに、生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）を投与する機能を有する血管塞栓用具を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

10 【図 1】本発明の血管塞栓用具の具体的構成の一例を示す断面図である。

【図 2】本発明の血管塞栓用具の具体的構成の他の例を示す断面図である。

【図 3】本発明の血管塞栓用具の一形態を示す説明図である。

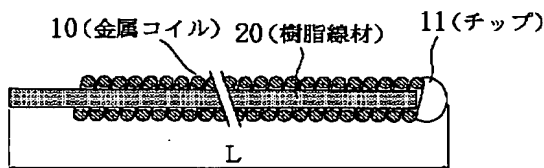
【図 4】本発明の血管塞栓用具に押出手段が接続されている状態を示す説明図である。

【図 5】本発明の血管塞栓用具の使用方を示す説明図である。

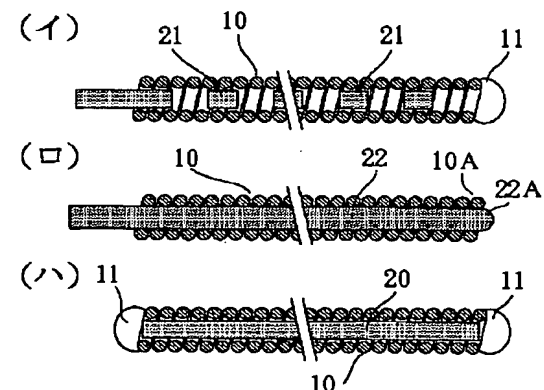
20 【符号の説明】

- 10 金属コイル
- 11 チップ
- 20 樹脂線材
- 21 樹脂線材
- 22 樹脂線材
- 30 押出手段
- 31 ワイヤ一部分
- 32 先端造影部分
- 33 端子部分
- 40 41 生体
- 42 カテーテル
- 43 手元操作部
- 44 アース電極
- 45 高周波電源装置

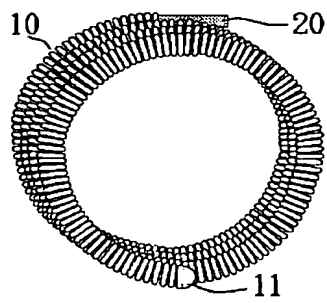
【図 1】



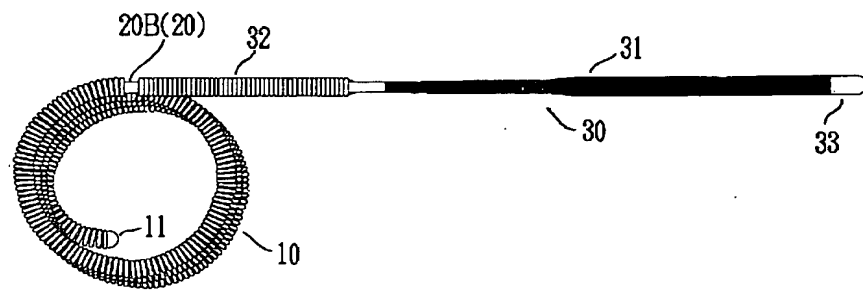
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

